Atualização no tratamento farmacológico do estrabismo

Update on the pharmacological treatment for strabismus

Iara Debert[1], Luisa Moreira Hopker[2]

1. Departamento de Oftalmologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
2. Departamento de Oftalmologia, Hospital de Olhos do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

PALAVRAS-CHAVE:
Toxina Botulínica Tipo A; Bupivacaína; Estrabismo.

RESUMO

O tratamento farmacológico é uma alternativa ao tratamento cirúrgico do estrabismo. A injeção de drogas nos músculos oculomotores tem como objetivo modificar o equilíbrio de forças, proporcionando a correção do estrabismo. A principal droga empregada é a toxina botulínica, que apresenta como mecanismo de ação o bloqueio da liberação de acetilcolina na sinapse, levando à paralisia temporária da ação muscular. A principal indicação para seu uso é a paralisia/paresia do sexto nervo craniano. É usada também no tratamento da esotropia congênita, especialmente para desvios até 30 dioptrias prismáticas. Outras indicações são desvios pequenos, orbitopatia distireoidiana e em pacientes com paralisia cerebral. Mais recentemente, a injeção do anestésico bupivacaína dentro do músculo mostrou resultados satisfatórios na correção de estrabismo. Como seu mecanismo de ação é associado a aumento da força e encurtamento do músculo, trata-se de técnica alternativa à tradicional ressecção muscular. O tratamento com bupivacaína pode ser feito isoladamente ou em associação à injeção de toxina botulínica no músculo antagonista.

KEYWORDS:
Botulinum toxin type A; Bupivacaine; Strabismus.

ABSTRACT

Pharmacological treatment is an alternative to surgical treatment for strabismus. Injecting drugs into extraocular muscles is aimed at modifying the balance of forces, providing the correction of strabismus. The main drug used is botulinum toxin whose mechanism of action is blocking the release of acetylcholine during synapses, leading to temporary paralysis of the muscle. Its primary indication is for sixth cranial nerve paralysis/paresis. Moreover, it is used in the treatment of congenital esotropia, particularly for deviations up to 30 prism diopters. Other indications are small deviations, dysthyroid orbitopathy, and patients with cerebral palsy. Recently, the injection of the anesthetic bupivacaine into the muscle has shown satisfactory results in the correction of strabismus. Because its mechanism of action is associated with increased muscle strength and muscle shortening, it is an alternative technique to traditional muscle resection. Treatment with bupivacaine can be performed alone or in combination with the injection of botulinum toxin into the antagonist muscle.

Autor correspondente: Iara Debert. E-mail: iaradebert@gmail.com
Recebido em: 16 de junho de 2020. **Aceito em:** 11 de setembro de 2020.
Financiamento: Declaram não haver. **Conflitos de Interesse:** Declaram não haver.

Como citar: Debert I, Hopker LM. Atualização no tratamento farmacológico do estrabismo. eOftalmo. 2021;7(1):4-8.
DOI: 10.17545/eOftalmo/2021.0002

INTRODUÇÃO

A injeção de drogas nos músculos oculomotores para o tratamento de estrabismo tem sido usada há alguns anos, sendo considerada por muitos o futuro da terapêutica do estrabismo. Conrad Behrens foi o primeiro a injetar uma droga (álcool) no músculo oculomotor com o objetivo de diminuir sua força contrátil. Alan Scott, no início da década de 1970, iniciou seus estudos com a toxina botulínica tipo A (TBA) para paralisar músculos, e desde sua aprovação para uso clínico em 1989, a toxina tem sido utilizada para o tratamento de estrabismo como alternativa ou adjuvante à cirurgia. Mais recentemente, a injeção de bupivacaina dentro do músculo, isoladamente ou em associação à TBA, mostrou resultados satisfatórios no alinhamento ocular pelas suas propriedades de fortalecer e encurtar os músculos oculomotores[1-5].

Toxina botulínica tipo A

A TBA apresenta como mecanismo de ação o bloqueio da liberação de acetilcolina na sinapse. Após a metabolização da toxina, o músculo recupera completamente sua função. A mudança no alinhamento ocular ocorre porque durante a fase de paralisia, o músculo injetado alonga-se, enquanto seu antagonista encurta-se, levando a alterações de alinhamento permanentes[1-2].

Quando usada para estrabismo paralitico, a TBA causa paralisia do músculo antagonista ao acometido, prevenindo assim sua contratura. Em estrabismo comitante pode ser necessária mais de uma injeção e o efeito da TBA ocorre por encurtamento do antagonista durante o período de paralisia. Após o efeito da toxina, a contração muscular é recuperada sob um novo equilíbrio de forças que permite o alinhamento dos olhos[3-4].

A TBA pode ser injetada com o auxílio de agulha de eletromiógrafo sob anestesia tópica em adultos e sedação com quetamina em crianças. Outro método muito utilizado no Brasil, que dispensa o eletromiógrafo, é a pinça de Mendonça, que apreende o músculo pela conjuntiva íntegra, facilitando a injeção em adultos e crianças[6].

A dose e o tempo de ação da TBA variam de acordo com o fabricante e a preparação. Considerando o Botox®, o efeito da injeção inicia-se em 2-5 dias e dura de 20-90 dias. A dose sugerida é de 2,5U em desvios até 20 dioptrias prismáticas (DP), de 2,5 a 5,0U em desvios de 20 a 50DP e 7,5 a 10,0U para desvios maiores que 50DP[6].

Após a injeção, espera-se super-correção do desvio, que melhora em algumas semanas. Efeitos adversos da TBA são a blefaroptose temporária, que ocorre pela dispersão da droga para o músculo levantador da pálpebra superior (em até 50% dos casos). Desvio vertical também pode ocorrer de forma temporária (em até 25% dos casos). Complicações graves como perfuração ocular, endoftalmite e hemorragia retrobulbar são raras[1,3,6].

As principais indicações do uso de TBA para tratamento de estrabismo são:

Esotropia congênita

Os melhores resultados descritos na literatura são por injeção nos dois músculos retos mediais, em crianças antes dos 8 meses de idade e com desvios de ângulo moderado. Estudos mostram que para desvios até 30DP a injeção tem o mesmo sucesso que a cirurgia, com menor taxa de super-correção a longo prazo[7,8]. Em torno de 50% dos pacientes é necessária mais de uma injeção para obter resultado satisfatório. A relação dose/efeito parece mudar com a idade em que é realizado o procedimento, e quanto maior a dose usada, maior a chance de insucesso[7]. Em desvios acima de 30DP, o sucesso da injeção é menor que a cirurgia. Em desvios muito grandes (≥60DP), TBA pode ser usada como adjuvante ao procedimento cirúrgico convencional. Em crianças, a TBA apresenta bons resultados, provavelmente pelo ganho de visão binocular em uma fase precoce do desenvolvimento visual. Outra vantagem da TBA é preservar músculos íntegros para eventual cirurgia futura, já que ela não altera a anatomia do músculo[8-10]. Há por outro lado a chance de ocorrer ptose temporária em 17-32% dos pacientes[7].

Paralisia/paresia de VI nervo craniano

A TBA pode ser usada na fase aguda da paralisia, melhorando a qualidade de vida do paciente por permitir visão binocular sem diplopia na posição primaria do olhar ou próximo dela. Há controvérsias sobre o efeito da TBA em prevenir contratura do músculo reto medial, com estudos mostrando a mesma taxa de recuperação da força do músculo reto lateral com ou sem a injeção de TBA no músculo antagonista. A TBA pode também ser usada no músculo reto medial antes da cirurgia de transposição de músculos retos horizontais, eliminando a necessidade de recuo do reto medial e assim poupando um músculo adicional. Dessa forma, preserva-se artérias ciliares que participam da irrigação do segmento anterior do olho, diminuindo o risco de isquemia pós-operatória[1,6].

Outras indicações

A injeção de TBA retrobulbar ou diretamente nos quatro músculos retos horizontais pode ser utilizada no tratamento dos nistagmos sem posição de bloqueio. Nas fases agudas da orbitopatia distireoideana pode-se também utilizar a TBA, mas com doses maiores que as habituais. Em pacientes com paralisia cerebral e esotropia, a TBA é indicada como alternativa ao tratamento cirúrgico devido à variabilidade do desvio e ao risco de super-correção, além de eventuais contra-indicações para anestesia geral. Outros usos são as sub ou super-correções cirúrgicas e a fase aguda da exotropia por paralisia de III nervo[2,6,11,12].

Alternativas à toxina botulínica

A Crotoxina é uma neurotoxina proveniente da cobra *Crotalus durissus terrificus* que causa bloqueio da liberação da acetilcolina, causando paralisia muscular. Estudos realizados no Brasil com uma serie pequena de pacientes mostram que a Crotoxina apresenta efeitos semelhantes ao da TBA na correção do estrabismo, porém mais estudos são necessários para confirmar a sua relação dose-efeito e seus efeitos adversos[13].

Bupivacaína

A bupivacaína é atualmente o único tratamento farmacológico disponível para fortalecer e encurtar os músculos oculomotores. Outras possíveis alternativas para o futuro são drogas do grupo dos fatores de crescimento muscular, como o fator de crescimento semelhante à insulina, que têm sido investigadas em animais, mas sem aplicação clínica por enquanto[14].

A hipótese de que a bupivacaína pudesse contribuir para o tratamento do estrabismo foi aventada depois de casos de estrabismo causados pela sua injeção acidental dentro do músculo durante bloqueio retrobulbar para cirurgia de catarata. O desvio nesses pacientes, inicialmente, foi atribuído simplesmente à miotoxicidade, porém a observação cuidadosa da evolução clínica permitiu entender o complexo mecanismo que envolve tanto o aumento da contratilidade, como da rigidez muscular[15,16]. Com o melhor esclarecimento do seu mecanismo de ação, a bupivacaína passou a ser usada para tratamento de estrabismo como alternativa à cirurgia. Como seu mecanismo é associado a aumento de força e encurtamento do músculo, ela é considerada uma alternativa à ressecção muscular. Enquanto a ressecção sacrifica tecido, o tratamento com bupivacaína, por outro lado, aumenta as forças contrátil e elástica, sem ressecar tecido, sem comprometer a mecânica orbitária e sem deixar cicatriz[5,17].

Em seu mecanismo de ação, a bupivacaína destrói as miofibrilas, que são as estruturas especializadas das células musculares responsáveis pelas forças contrátil e elástica, mas preserva nervos periféricos, capilares, lâmina basal e células satélites. Esse processo induz liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e inibe sua receptação, sensibilizando o aparelho contrátil ao cálcio de modo que em poucos minutos após a injeção da droga, haja contração exagerada das miofibrilas e dano da membrana celular. Em poucas horas, proteases são ativadas pelo cálcio e clivam os sarcômeros, que são digeridos por macrófagos. Esse dano ao tecido muscular libera fatores de crescimento que têm função local, levando à ativação das células satélites, que são as células tronco locais envolvidas no processo de reparação e regeneração muscular. Sua proliferação leva à formação de novas fibras musculares, que além de repararem o dano inicial, fundem-se em novas fibras, causando hipertrofia muscular em poucas semanas[18,19].

Logo após a injeção, o músculo fica anestesiado por até 24 horas. Por até uma semana, fica hipofuncionante devido à miotoxicidade. A seguir, há melhora progressiva por três semanas, com o resultado se estabilizando ao redor de 30 dias após a injeção. Estudos com ressonância nuclear magnética mostram aumento transitório do diâmetro transversal do músculo e assim, presumivelmente, aumento das forças contrátil e elástica, seguidas de alterações estáveis no comprimento muscular[17,20].

O músculo no qual a bupivacaína é aplicada se regenera no comprimento em que é mantido durante o processo de regeneração. A injeção de pequena dose de TBA no músculo antagonista, enfraquecendo-o, previne que o músculo tratado com bupivacaina seja alongado durante a fase de reparação. Assim, o músculo se reconstrói mais curto, contribuindo ainda mais para a correção do desvio. Outra provável forma de aumentar a eficácia da injecção de bupivacaína é combinando-a com o vasoconstritor epinefrina, de modo a prolongar o tempo de exposição da droga ao tecido muscular[17,21].

Diferentemente da TBA que pode ser aplicada mais anteriormente no músculo e facilmente se difunde até a região da placa mio-neural, a bupivacaína deve ser aplicada por todo o músculo para expor o maior número de fibras possível, e principalmente expor o seu terço posterior, que contribui fortemente

para o poder da contração muscular. A injeção é guiada por eletromiógrafo, que registra sinais sonoros emitidos pela ponta da agulha e que são ativados pelo músculo. Para o sucesso da técnica, a agulha é avançada até que a relação entre o sinal do eletromiógrafo e o movimento ocular indique o posicionamento adequado da agulha para a injeção. A dose recomendada é de 20 a 90mg, obtida a partir da concentração de 1,50 a 3,00% e volume de 1,25 a 3,00ml[17,20].

A bupivacaína tem sido usada para tratamento de estrabismo desde 2006 em desvios horizontais, comitantes e de magnitude pequena e moderada. Quando associada à injeção de TBA no músculo antagonista, a correção é aproximadamente duas vezes maior, podendo ser usada em desvios maiores[22-24]. A última série de casos publicada mostrou correção média de 16DP em 55 pacientes com esotropia ou exotropia submetidos a até 3 injeções. Correções estáveis têm sido descritas por mais de 5 anos. O tratamento não é eficaz em músculos paralisados, atróficos ou onde há componente restritivo significante. Desvios muito pequenos e com risco de diplopia se houver inversão após o tratamento são, por enquanto, melhor corrigidos cirurgicamente[20].

Tanto a toxina botulínica quanto a bupivacaína são drogas com potencial para o tratamento do estrabismo. A TBA já bem estabelecida, tem seu lugar indiscutível no tratamento da paralisia/paresia de sexto nervo craniano e menos consensual na esotropia congênita e em outros tipos de estrabismo. Já a bupivacaína, que carece de mais estudos para estabelecer sua relação dose/efeito, tem um espaço menor no contexto clínico, porém promissor em desvios de pequeno a moderado ângulo, principalmente em pacientes com múltiplas cirurgias prévias que não querem um novo procedimento cirúrgico, mas desejam correção do desvio.

REFERÊNCIAS

1. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1980;17(1):21-5.
2. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981;79:734-70.
3. Magoon E, Scott AB. Botulinum toxin chemodenervation in infants and children: An alternative to incisional strabismus surgery. J Pediatr. 1987;110(5):719-22.
4. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord. 1988;3(4):333-5.
5. Scott AB, Alexander DE, Miller JM. Bupivacaine injection of eye muscles to treat strabismus. Br J Ophthalmol. 2007;91(2):146-8.
6. Mendonça TFS, Cronemberger MF, Lopes MCE, Nakanami CR, Bicas HEA. Comparação entre os métodos de injeção de toxina botulínica em músculo ocular externo com o uso do eletromiógrafo e com o uso da pinça de Mendonça. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(2):245-9.
7. Issaho DC, Carvalho FRS, Tabuse MKU, Carrijo-Carvalho LC, de Freitas D. The use of botulinum toxin to treat infantile esotropia: a systematic review with meta-analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(12):5468-76.
8. de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Eguiarte GC. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. J AAPOS. 2010;14(2):111-6.
9. Campos EC, Schiavi C, Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2000;37(6):328-32.
10. McNeer KW, Tucker MG, Spencer RF. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. Arch Ophthalmol. 1997;115(11):1411-8.
11. Cronemberger MF, Mendonça TS, Bicas HEB. Toxina botulínica no tratamento de estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral. Arq Bras Oftalmol. 2006;69(4):523-9.
12. Mahan M, Engel JM. The resurgence of botulinum toxin injection for strabismus in children. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(5):460-4.
13. Ribeiro GDB, de Almeida HC, Velarde DT. Crotoxin in humans: Analysis of the effects on extraocular and facial muscles. Arq Bras Oftalmol. 2012;75(6):385-9.
14. McLoon LK, Anderson BC, Christiansen SP. Increasing Muscle Strength as a Treatment for Strabismus: Sustained Release of Insulin-like Growth Factor-1 in Rabbit Extraocular Muscle. J AAPOS. 2006;10(5):424-9.
15. Rainin EA, Carlson BM. Postoperative Diplopia and Ptosis: A Clinical Hypothesis Based on the Myotoxicity of Local Anesthetics. Arch Ophthalmol. 1985;103(9):1337-9.
16. Goldchmit M, Scott AB. Avaliação da Motilidade Extrinseca Ocular de Pacientes Facectomizados sob Anestesia Retrobulbar. Arq Bras Oftalmol. 1994;57(2):114-6.
17. Miller JM, Scott AB, Danh KK, Strasser D, Sane M. Bupivacaine injection remodels extraocular muscles and corrects comitant strabismus. Ophthalmology. 2013;120(12):2733-40.
18. Hall-Craggs ECB. Rapid degeneration and regeneration of a whole skeletal muscle following treatment with bupivacaine (Marcain). Exp Neurol. 1974;43(2):349-58.
19. Rosenblatt JD, Woods RI. Hypertrophy of rat extensor digitorum longus muscle injected with bupivacaine. A sequential histochemical, immunohistochemical, histological and morphometric study. J Anat. 1992;181(1):11-27.
20. Debert I, Miller JM, Danh KK, Scott AB. Pharmacologic injection treatment of comitant strabismus. J AAPOS. 2016;20(2):106-111.e2.
21. Scott AB. Change of eye muscle sarcomeres according to eye position. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994;31(2):85-8.
22. Scott AB, Miller JM, Shieh KR. Treating strabismus by injecting the agonist muscle with bupivacaine and the antagonist with botulinum toxin. Trans Am Ophthalmol Soc. 2009 Dec;107:104-9.
23. Scott AB, Miller JM, Shieh KR. Bupivacaine injection of the lateral rectus muscle to treat esotropia. J AAPOS. 2009;13(2):119-22.
24. Hopker LM, Zaupa PF, de Souza Lima Filho AA, Cronemberger MF, Tabuse MKU, Nakanami CR, et al. Bupivacaine and botulinum toxin to treat comitant strabismus. Arq Bras Oftalmol. 2012;75(2):111-5.